

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05745

研究課題名(和文)ポリコム群による抑制ドメインの複製機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the replication mechanism of repression domains by Polycomb group

研究代表者

古関 明彦(Koseki, Haruhiko)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：40225446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 105,600,000円

研究成果の概要(和文)：DNA複製時のヌクレオソーム再構築とポリコム(PCR)群再構築の間のリンクおよび、その生物学的意義について、PRC1複合体とEnhancer of Polycomb複合体(EpC)を対象に解析した。そして、PRC1の亜型PCGF1-PRC1が複製フォーク近傍に局在し、血球系前駆細胞(HPC)においてフォーク近傍へのクロマチンリモデリング因子の接近を阻害する結果、ヌクレオソーム再構築を最適化し、ミエロイド関連遺伝子の異常発現を抑制する事で、HPCの多分化能を維持する事を示し、ヌクレオソーム再構築、PRCと細胞運命決定との間のリンクを見出した。また、EpCもヌクレオソーム再構築に寄与する事を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来エピジェネティックな細胞運命制御を説明するにあたり、細胞分裂時のヌクレオソーム再構築の重要性が指摘されて来たが、その証拠は十分ではなかった。当研究ではDNA複製時のクロマチン継承に関する事象が、実際に細胞運命に影響を与える事例を提示した事と、その過程で、PRC1によるクロマチンリモデリング因子の阻害作用が重要であることを示し、領域の理解を進めた事に学術的意義がある。また、DNA複製に関連したプロセスの異常が悪性疾患の発症につながることを考えると、DNA複製を介した細胞運命決定機構の理解は、悪性腫瘍の成因の理解、治療戦略の開発にも貢献する可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We've explored the links between reconstitution of nucleosome and Polycomb proteins during DNA replication by focusing on PRC1 and Enhancer of Polycomb (EpC). We revealed that in hematopoietic progenitor cells (HPCs), PCGF1-PRC1 localized in the vicinity of the replication fork to prevent aberrant accession of chromatin remodeling factors, thereby maintaining proper nucleosome densities immediately after the passage of the fork. Furthermore, by safeguarding nucleosome reconstitution, PCGF-PRC1 facilitates H3K27me3-mediated downregulation of myeloid-related genes to restrict myeloid properties in HPCs. It has been recognized that the balance between activators and repressors is critical to mediate normal differentiation and cell proliferation. Our findings highlight that this counteraction involving PCGF1-PRC1 occurs in the vicinity of the replication fork. Moreover, we also found that EpC contributed to the process of reconstitution of nucleosome.

研究分野：発生学、遺伝学、免疫学

キーワード：ポリコム群 クロマチン複製 DNA複製 細胞運命決定

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多細胞生物の様々な器官原基が形成される過程では、未分化な幹細胞・前駆細胞が増殖を繰り返す。これらの細胞において、細胞分裂を乗り越えて未分化な形質が維持され続けることで、組織構築に十分な細胞数が与えられる。この時、幹細胞・前駆細胞において、DNA複製に伴うストレスを乗り越えて形質を維持するメカニズムとして、ポリコム群は同定された。そのひとつである Enhancer of Polycomb (EPC)は、既知のポリコム群複合体に含まれず、その作用機序は長く謎だったが、最近の我々の研究は、EPC は DNA 複製メカニズムとカップルして、クロマチン複製に寄与する因子であることを示した。また、EPC は、既知のポリコム群複合体である PRC1/2 の機能制御に寄与することも明らかになった。したがって、EPC とポリコム群抑制とがクロマチン複製の場でどのようにリンクされているのか、その分子メカニズムを明らかにすることが重要であると考えられた。

### 2. 研究の目的

ポリコム群のひとつとして遺伝学的に同定されてきた EPC は、DNA 複製メカニズムとカップルし、複製後ヌクレオソーム再構築メカニズム、ヒストンヴァリアントのローディングとリンクする。また、既存の PRC1 についても、以前から複製フォーク近傍に局在が報告されていたが、複製フォーク上での具体的な PRC1 の機能は不明であるとともに、ポリコム群による抑制が、分裂後の細胞へ伝達されるメカニズムは今も大きな疑問として残されている。そこで当研究ではヌクレオソーム再構築メカニズム、ヴァリアントヒストン、及び、ポリコム群再構築過程の間が機能的にリンクするのか？という2つの問題にチャレンジする。

### 3. 研究の方法

#### iPOND

iPOND 法 isolation of proteins on nascent DNA

チミジンの類縁体である EdU (5-ethynyl-2'-deoxyuridine; 5-エチニル-2'-デオキシウリジン) は DNA に取り込まれるため、新規に合成されたゲノム DNA を標識することができる。その EdU でラベルされた DNA 鎖に、クリック反応を用いてビオチンを結合させ沈降させることで、新生 DNA と結合タンパクを抽出する方法。

#### MNase-Seq 法

マイクロコッカス・ヌクレアーゼを用いてモノヌクレオソームにまで断片化した DNA フラグメントを次世代シーケンサーで解析しヌクレオソームの DNA 結合領域を明らかにする。

#### クロマチン免疫沈降法

目的とするタンパク質の特異的抗体を用いて、クロマチンを精製する方法。この手法により、目的とするタンパク質が結合している DNA を回収できる。

#### 一細胞 RNA シーケンス法

次世代シーケンサーを用いることで、個々の細胞が保持している mRNA 全体を質的、量的に網羅的に調べる方法。

#### 4. 研究成果

(1) 既存の PRC1 によるヌクレオソーム再構築を介した細胞運命制御  
 iPOND とプロテオームを組み合わせた MINCE-seq によって、造血前駆細胞(HPC)において PRC1 の亜型である PCGF1-PRC1 が、複製フォーク近傍に局在していることを見出した。さらに、*Pcgf1* 欠損に伴い、BRG1 をはじめとした転写活性化に関わるクロマチンリモデリング因子が新生 DNA 上に過剰に蓄積する事に気付いた(図 1)。これにより、新生 DNA 鎖上のクロマチン構造は不安定化し、PCGF1 の結合したミエロイド関連遺伝子座でのヌクレオソーム密度が低下し(図 2)、PRC2 による H3K27me3 修飾を介した遺伝子発現抑制が破綻していた。一方、これらの現象は全て、*Pcgf1* 欠損下に BRG1 を分解する事によってキャンセルされたことから、これらの制御は BRG1 の過剰蓄積を介して行われていることがわかった。また、申請者は *Pcgf1* 欠損に伴うミエロイド系遺伝子の異常発現により、HPC は *in vivo* で B 細胞分化能を喪失することを、一細胞 RNA シーケンス法で証明した。さらに、PCGF1-PRC1 標的遺伝子の一つで、上述したメカニズムで抑制される *Hmga2* のノックダウンにより、B 細胞分化能は部分的に回復した。このことから、PCGF1-PRC1 は DNA 複製期に、クロマチン環境を最適化することで、細胞運命を正常に維持する(図 3)ことが示唆された(Takano J et al., *Nat Commun* (2022))。

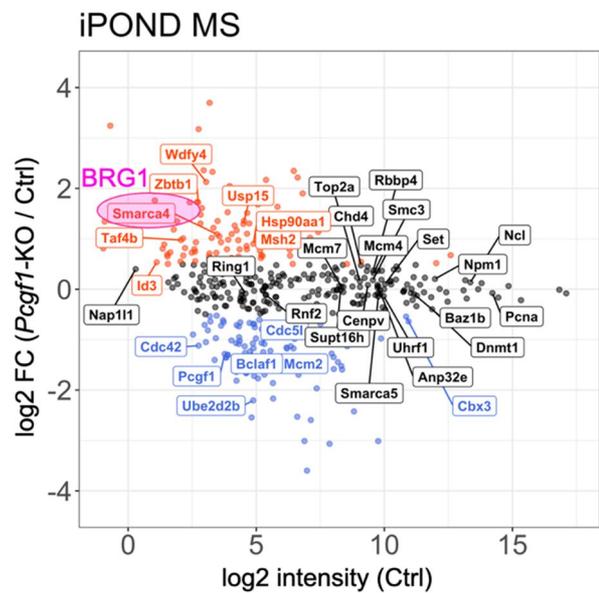


図 1. HPC における iPOND-MS  
 Ctrl: 正常型、*Pcgf1*-KO:*Pcgf1* 欠損

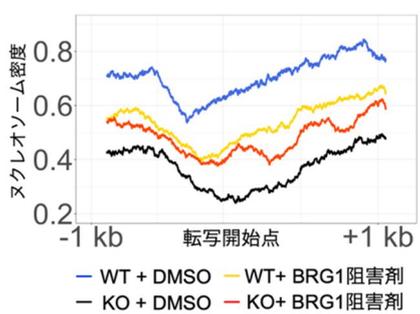


図 2. HPC における MINCEseq  
 WT 正常型、KO:*Pcgf1* 欠損

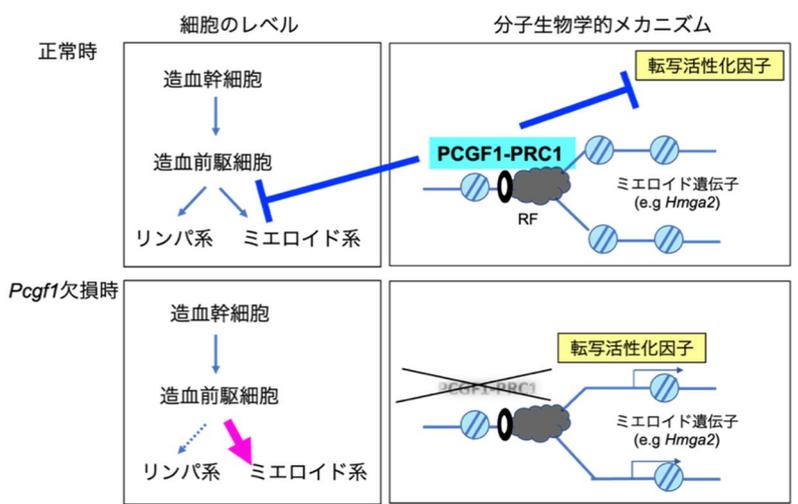


図 3. PCGF1-PRC1 によるヌクレオソーム再構築制御

(2) EpC によるヘテロクロマチン領域のヌクレオソーム再構築の制御  
 iPOND と MNase-seq を組み合わせた手法により、EpC 複合体が、クロマチン複製に必須の因子であることは明らかになったが、これらがポリコム群による抑制ドメインの複製に寄与する機構は未知である。このギャップを埋めるものとして、クロマチン複製を介したゲノム三次元構造への影響の可能性を考え解析を進めている。その過程で、Enhancer of Polycomb 複合体の欠損によるクロマチン複製への影響は HiC 解析で同定した A compartment に最も強く現れる事を確認している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計42件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 20件／うちオープンアクセス 33件）

1. 著者名 Del Vecchio A, Mule P, Fernandez-Perez D, Amato S, Lattanzi G, Zanotti M, Rustichelli S, Pivetti S, Oldani P, Mariani A, Iomazzo F, Koseki H, Facciotti F, Tamburri S, Ferrari KJ, Pasini D.	4. 巻 59
2. 論文標題 PCGF6 controls murine Tuft cell differentiation via H3K9me2 modification independently of Polycomb repression	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 368 ~ 383.e7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.devcel.2023.12.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ito Shinsuke, Umehara Takashi, Koseki Haruhiko	4. 巻 52
2. 論文標題 Polycomb-mediated histone modifications and gene regulation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	6. 最初と最後の頁 151 ~ 161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1042/BST20230336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kumagai Jin, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Yagyu Hiroyuki, Nemoto Masahiro, Tsuji Kaori, Nagahata Ken, Sasaki Atsushi, Hishiya Takahisa, Onoue Miki, Shinmi Rie, Sonobe Yuri, Iinuma Tomohisa, Yonekura Syuji, Shinga Jun, Hanazawa Toyoyuki, Koseki Haruhiko, Nakayama Toshinori, Yokote Koutaro, Hirahara Kiyoshi	4. 巻 120
2. 論文標題 The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2302903120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Das Nando D., Chang Jen-Chien, Hon Chung-Chau, Kelly S. Thomas, Ito Shinsuke, Lizio Marina, Kaczkowski Bogumil, Watanabe Hisami, Katsushima Keisuke, Natsume Atsushi, Koseki Haruhiko, Kondo Yutaka, Minoda Aki, Umehara Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Defining super-enhancers by highly ranked histone H4 multi-acetylation levels identifies transcription factors associated with glioblastoma stem-like properties	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12864-023-09659-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Maezawa So, Yukawa Masashi, Hasegawa Kazuteru, Sugiyama Ryo, Iizuka Mizuho, Hu Mengwen, Sakashita Akihiko, Vidal Miguel, Koseki Haruhiko, Barski Artem, DeFalco Tony, Namekawa Satoshi H.	4. 巻 14
2. 論文標題 PRC1 suppresses a female gene regulatory network to ensure testicular differentiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-05996-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Oka Masahiro, Otani Mayumi, Miyamoto Yoichi, Oshima Rieko, Adachi Jun, Tomonaga Takeshi, Asally Munehiro, Nagaoka Yuya, Tanaka Kaori, Toyoda Atsushi, Ichikawa Kazuki, Morishita Shinichi, Isono Kyoichi, Koseki Haruhiko, Nakato Ryuichiro, Ohkawa Yasuyuki, Yoneda Yoshihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Phase-separated nuclear bodies of nucleoporin fusions promote condensation of MLL1/CRM1 and rearrangement of 3D genome structure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112884 ~ 112884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112884	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Takano Junichiro, Koide Shuhei, Itokawa Naoki, Uemura Shun, Yamashita Masayuki, Andoh Shohei, Aoyama Kazumasa, Isshiki Yusuke, Shinoda Daisuke, Saraya Atsunori, Arai Fumio, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Koseki Haruhiko, Ikawa Tomokatsu, Iwama Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Polycomb repressive complex 1.1 coordinates homeostatic and emergency myelopoiesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.83004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Shuhei, Maenohara Shoji, Inoue Kimiko, Ogonuki Narumi, Matoba Shogo, Ogura Atsuo, Kurumizaka Mayuko, Yamagata Kazuo, Sharif Jafar, Koseki Haruhiko, Ueda Koji, Unoki Motoko, Sasaki Hiroyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 UHRF1 is essential for proper cytoplasmic architecture and function of mouse oocytes and derived embryos	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202301904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka A, Nishimura K, Saika W, Kon A, Koike Y, Tatsumi H, Takeda J, Nomura M, Zang W, Nakayama M, Matsuda M, Yamazaki H, Fukumoto M, Ito H, Hayashi Y, Kitamura T, Kawamoto H, Takaori-Kondo A, Koseki H, Ogawa S, Inoue D.	4. 巻 37
2. 論文標題 SETBP1 is dispensable for normal and malignant hematopoiesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1802 ~ 1811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-023-01970-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohinata Yasuhide, Endo Takaho A., Sugishita Hiroki, Watanabe Takashi, Iizuka Yusuke, Kawamoto Yurie, Saraya Atsunori, Kumon Mami, Koseki Yoko, Kondo Takashi, Ohara Osamu, Koseki Haruhiko	4. 巻 375
2. 論文標題 Establishment of mouse stem cells that can recapitulate the developmental potential of primitive endoderm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 574 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aay3325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanki Yasuharu, Muramatsu Masashi, Miyamura Yuri, Kikuchi Kenta, Higashijima Yoshiki, Nakaki Ryo, Suehiro Jun-ichi, Sasaki Yuji, Kubota Yoshiaki, Koseki Haruhiko, Morioka Hiroshi, Kodama Tatsuhiko, Nakao Mitsuyoshi, Kurotaki Daisuke, Aburatani Hiroyuki, Minami Takashi	4. 巻 38
2. 論文標題 Bivalent-histone-marked immediate-early gene regulation is vital for VEGF-responsive angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110332 ~ 110332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hu Mengwen, Yeh Yu-Han, Munakata Yasuhisa, Abe Hironori, Sakashita Akihiko, Maezawa So, Vidal Miguel, Koseki Haruhiko, Hunter Neil, Schultz Richard M., Namekawa Satoshi H.	4. 巻 13
2. 論文標題 PRC1-mediated epigenetic programming is required to generate the ovarian reserve	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-31759-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yakushiji-Kaminatsui Nayuta, Kondo Takashi, Ohinata Yasuhide, Takano Junichiro, Koseki Haruhiko	4. 巻 2529
2. 論文標題 Genetic, Genomic, and Imaging Approaches to Dissect the Role of Polycomb Group Epigenetic Regulators in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 207 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2481-4_10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masui Osamu, Corbel Catherine, Nagao Koji, Endo Takaho A., Kezuka Fuyuko, Diabangouaya Patricia, Nakayama Manabu, Kumon Mami, Koseki Yoko, Obuse Chikashi, Koseki Haruhiko, Heard Edith	4. 巻 25
2. 論文標題 Polycomb repressive complexes 1 and 2 are each essential for maintenance of X inactivation in extra-embryonic lineages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-022-01047-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takano Junichiro, Ito Shinsuke, Dong Yixing, Sharif Jafar, Nakajima-Takagi Yaeko, Umeyama Taichi, Han Yong-Woon, Isono Kyoichi, Kondo Takashi, Iizuka Yusuke, Miyai Tomohiro, Koseki Yoko, Ikegaya Mika, Sakihara Mizuki, Nakayama Manabu, Ohara Osamu, 、…、 Koseki Haruhiko, Ikawa Tomokatsu	4. 巻 13
2. 論文標題 PCGF1-PRC1 links chromatin repression with DNA replication during hematopoietic cell lineage commitment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34856-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Akita Nobuhiro, Okada Ryu, Mukae Kyosuke, Sugino Ryuichi P., Takenobu Hisanori, Chikaraishi Koji, Ochiai Hidemasa, Yamaguchi Yohko, Ohira Miki, Koseki Haruhiko, Kamijo Takehiko	4. 巻 422
2. 論文標題 Polycomb group protein BMI1 protects neuroblastoma cells against DNA damage-induced apoptotic cell death	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113412 ~ 113412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2022.113412	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Shinsuke, Das Nando Dulal, Umehara Takashi, Koseki Haruhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Factors and Mechanisms That Influence Chromatin-Mediated Enhancer/Promoter Interactions and Transcriptional Regulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5404 ~ 5404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14215404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kiuchi Masahiro, Onodera Atsushi, Kokubo Kota, Ichikawa Tomomi, Morimoto Yuki, Kawakami Eiryu, Takayama Naoya, Eto Koji, Koseki Haruhiko, Hirahara Kiyoshi, Nakayama Toshinori	4. 巻 218
2. 論文標題 The Cxxc1 subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4+ T cell differentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20201690	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mei Hailiang, Kozuka Chisayo, Hayashi Ryoya, Kumon Mami, Koseki Haruhiko, Inoue Azusa	4. 巻 53
2. 論文標題 H2AK119ub1 guides maternal inheritance and zygotic deposition of H3K27me3 in mouse embryos	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 539 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-021-00820-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Yoshihiro, Sasaki Takashi, Li Youxian, Tanoue Takeshi, Sugiura Yuki, 、・・・、Koseki Haruhiko, ・・・、Honda Kenya	4. 巻 35
2. 論文標題 Staphylococcus cohnii is a potentially biotherapeutic skin commensal alleviating skin inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109052 ~ 109052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109052	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takada Yuki, Yaman-Deveci Ruken, Shirakawa Takayuki, Sharif Jafar, Tomizawa Shin-ichi, Miura Fumihito, Ito Takashi, Ono Michio, Nakajima Kuniko, Koseki Yoko, Shiotani Fuyuko, Ishiguro Kei-ichiro, Ohbo Kazuyuki, Koseki Haruhiko	4. 巻 148
2. 論文標題 Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.194605	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Meng-Yen, Flora Pooja, Pu Hong, Bar Carmit, Silva Jose, Cohen Idan, Galbo Phillip M., Liu Hequn, Yu Xufen, Jin Jian, Koseki Haruhiko, D'Orazio John A., Zheng Deyou, Ezhkova Elena	4. 巻 56
2. 論文標題 UV-induced reduction in Polycomb repression promotes epidermal pigmentation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 2547 ~ 2561.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2021.08.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda Daisuke, Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Koide Shuhei, Aoyama Kazumasa, Saraya Atsunori, Harada Hironori, Rahmutulla Bahityar, Kaneda Atsushi, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Koseki Haruhiko, Shimoda Kazuya, Tanaka Tomoaki, Sashida Goro, Iwama Atsushi	4. 巻 36
2. 論文標題 Insufficiency of non-canonical PRC1 synergizes with JAK2V617F in the development of myelofibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 452 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01402-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugishita Hiroki, Kondo Takashi, Ito Shinsuke, Nakayama Manabu, Yakushiji-Kaminatsui Nayuta, Kawakami Eiryu, Koseki Yoko, Ohinata Yasuhide, Sharif Jafar, Harachi Mio, Blackledge Neil P., Klose Robert J., Koseki Haruhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Variant PCGF1-PRC1 links PRC2 recruitment with differentiation-associated transcriptional inactivation at target genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24894-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima-Kita Kanako, Kuramochi-Miyagawa Satomi, Nakayama Manabu, Miyata Haruhiko, Jacobsen Steven E., Ikawa Masahito, Koseki Haruhiko, Nakano Toru	4. 巻 11
2. 論文標題 MORC3, a novel MIWI2 association partner, as an epigenetic regulator of piRNA dependent transposon silencing in male germ cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98940-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mochizuki Kentaro, Sharif Jafar, Shirane Kenjiro, Uranishi Kousuke, Bogutz Aaron B., Janssen Sanne M., Suzuki Ayumu, Okuda Akihiko, Koseki Haruhiko, Lorincz Matthew C.	4. 巻 12
2. 論文標題 Repression of germline genes by PRC1.6 and SETDB1 in the early embryo precedes DNA methylation-mediated silencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27345-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ramilowski Jordan A., Yip Chi Wai, Agrawal Saumya, Chang Jen-Chien, Ciani Yari, Kulakovskiy Ivan V., ..., Carninci Piero	4. 巻 30
2. 論文標題 Functional annotation of human long noncoding RNAs via molecular phenotyping	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.254219.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ochi Yotaro, Kon Ayana, Sakata Toyonori, Nakagawa Masahiro M, Nakazawa Naotaka, Kakuta Masanori, ..., Ogawa Seishi	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 836 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-19-0982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Shinya, Ise Wataru, Inoue Takeshi, Ito Ayako, Ono Chisato, Shima Yoshihito, ..., Kurosaki Tomohiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Tet2 and Tet3 in B cells are required to repress CD86 and prevent autoimmunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 950 ~ 961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-020-0700-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shrestha Raksha, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Maie Koichiro, Oshima Motohiko, Ishihara Masatomo, Suehara Yasuhito, ..., Chiba Shigeru	4. 巻 4
2. 論文標題 Molecular pathogenesis of progression to myeloid leukemia from TET-insufficient status	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 845 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamura Moe, Satoh-Takayama Naoko, Tsumura Miyuki, Sasaki Takaharu, Goda Satoshi, Kageyama Tomoko, Hayakawa Seiichi, Kimura Shunsuke, Asano Takaki, Nakayama Manabu, Koseki Haruhiko, Ohara Osamu, Okada Satoshi, Ohno Hiroshi, Kobayashi Masao	4. 巻 32
2. 論文標題 Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 259 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyajima Yurina, Ealey Kafi N, Motomura Yasutaka, Mochizuki Miho, Takeno Natsuki, Yanagita Motoko, Economides Aris N, Nakayama Manabu, Koseki Haruhiko, Moro Kazuyo	4. 巻 32
2. 論文標題 Effects of BMP7 produced by group 2 innate lymphoid cells on adipogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 407 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Eto Hikaru, Kishi Yusuke, Yakushiji-Kaminatsui Nayuta, Sugishita Hiroki, Utsunomiya Shun, Koseki Haruhiko, Gotoh Yukiko	4. 巻 11
2. 論文標題 The Polycomb group protein Ring1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19556-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Unoki Motoko, Sharif Jafar, Saito Yuichiro, Velasco Guillaume, Francastel Claire, Koseki Haruhiko, Sasaki Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 CDCA7 and HELLS suppress DNA:RNA hybrid-associated DNA damage at pericentromeric repeats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74636-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujii Kentaro, Tanaka Shinya, Hasegawa Takanori, Narazaki Masashi, Kumanogoh Atsushi, Koseki Haruhiko, Kurosaki Tomohiro, Ise Wataru	4. 巻 32
2. 論文標題 Tet DNA demethylase is required for plasma cell differentiation by controlling expression levels of IRF4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 683 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fursova Nadezda A., Blackledge Neil P., Nakayama Manabu, Ito Shinsuke, Koseki Yoko, Farcas Anca M., King Hamish W., Koseki Haruhiko, Klöse Robert J.	4. 巻 74
2. 論文標題 Synergy between Variant PRC1 Complexes Defines Polycomb-Mediated Gene Repression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1036.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.03.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bar Carmit, Cohen Idan, Zhao Dejian, Pothula Venu, Litskevitch Anna, Koseki Haruhiko, Zheng Deyou, Ezhkova Elena	4. 巻 28
2. 論文標題 Polycomb Repressive Complex 1 Controls Maintenance of Fungiform Papillae by Repressing Sonic Hedgehog Expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 257 ~ 266.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.06.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Turberfield Anne H, Kondo Takashi, Nakayama Manabu, Koseki Yoko, King Hamish W, Koseki Haruhiko, Klose Robert J	4. 巻 47
2. 論文標題 KDM2 proteins constrain transcription from CpG island gene promoters independently of their histone demethylase activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 9005 ~ 9023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bae Joonbeom, Choi Sang-Pil, Isono Kyoichi, Lee Ji Yoon, Park Si-Won, Choi Chang-Yong, Han Jihye, Kim Sang-Hoon, Lee Han-Hyoung, Park Kyungmin, Jin Hyun Yong, Lee Suk Jun, Park Chung-Gyu, Koseki Haruhiko, Lee Young Sik, Chun Taehoon	4. 巻 10
2. 論文標題 Phc2 controls hematopoietic stem and progenitor cell mobilization from bone marrow by repressing Vcam1 expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11386-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Isshiki Yusuke, Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Aoyama Kazumasa, Rizk Mohamed, Kurosawa Shuhei, Saraya Atsunori, Kondo Takashi, Sakaida Emiko, Nakaseko Chiaki, Yokote Koutaro, Koseki Haruhiko, Iwama Atsushi	4. 巻 3
2. 論文標題 KDM2B in polycomb repressive complex 1.1 functions as a tumor suppressor in the initiation of T-cell leukemogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2537 ~ 2549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Healy Evan, Mucha Marlena, Glancy Eleanor, Fitzpatrick Darren J., Conway Eric, Neikes Hannah K., Monger Craig, Van Mierlo Guido, Baltissen Marijke P., Koseki Yoko, Vermeulen Michiel, Koseki Haruhiko, Bracken Adrian P.	4. 巻 76
2. 論文標題 PRC2.1 and PRC2.2 Synergize to Coordinate H3K27 Trimethylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 437 ~ 452.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.08.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bruneau Benoit G., Koseki Haruhiko, Strome Susan, Torres-Padilla Maria-Elena	4. 巻 146
2. 論文標題 Chromatin and epigenetics in development: a Special Issue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 185025 ~ 185025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.185025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 古関 明彦
2. 発表標題 ポリコム群によるCpGアイランドの機能制御
3. 学会等名 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (ICReDD) 第6回ゲノム生物物理学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 Polycomb Repressive Complex in Development and Homeostasis
3. 学会等名 Research Team Promoting Grant Annual Meeting 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 CpG Island-Bound SKP1A Links EED with Proteasomal Degradation and Gene Activation of Polycomb Target Genes
3. 学会等名 2023 Epigenetics Gordon Research Conference ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 University of Dundee ( 招待講演 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 Trinity College Dublin ( 招待講演 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 University of Oxford ( 招待講演 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 Cambridge epigenetics club (University of Cambridge) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 EMBL Conference Chromatin and epigenetics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 The role for variant PRC1 during transcriptional phase transition
3. 学会等名 University of Oxfordセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 The role for variant PRC1 during transcriptional phase transition
3. 学会等名 Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI)セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 The role for variant PRC1 during transcriptional phase transition
3. 学会等名 University of Copenhagen セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 Polycomb development
3. 学会等名 Tianjin Medical University セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 沖縄科学技術大学院大学 (OIST) セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 PCGF1-PRC1 links chromatin repression with DNA replication during hematopoietic cell lineage commitment
3. 学会等名 The 5th Tsinghua -RIKEN Joint Workshop on Recent Progress in Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 SKP1A links Polycomb-repressed genes with proteasome
3. 学会等名 IMSGC2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古関 明彦
2. 発表標題 ポリコム群による抑制ドメインの複製機構の解明
3. 学会等名 第1回新学術領域「非ゲノム情報複製」領域会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古関 明彦
2. 発表標題 Polycomb in haematopoietic differentiation
3. 学会等名 The Chromatin and Epigenetics biweekly virtual seminar series, Tsinghua University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 The role for enhancer of polycomb in chromatin replication and epigenetic inheritance
3. 学会等名 3rd RIKEN IMS-Stanford ISCBRM Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 Variant PRC1 in cellular differentiation
3. 学会等名 Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 Variant PRC1 in cellular differentiation
3. 学会等名 Kebble College (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 Variant PCGF1-PRC1 is linked to proteasomal pathway to activate Polycomb target genes during development
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 哺乳類ポリコム群による発生過程の制御 Variant PRC1 in cellular differentiation
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 ポリコム、分化、複製
3. 学会等名 新学術領域「多様かつ堅牢な細胞形質をさせる非ゲノム情報複製機構」第1回領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 疾患生物学：マウスからヒトへどう読み替えるか？
3. 学会等名 千葉大学消化器内科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Koseki
2. 発表標題 Proteasomal regulation of variant PCGF1-PRC1 contributes to activation of Polycomb target genes via self-ubiquitination
3. 学会等名 U Tokyo's LSBM Symposium 2020 in Hakone
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	遠藤 高帆 (Endo Takaho) (40384862)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・技師  (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------